

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

909

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Nomie APTER

Née le 21 Avril 1940 à Riga (Lettonie)

Présentée et soutenue publiquement le

LA COLORATION "IN VIVO"
DES PARATHYROÏDES CHEZ L'HOMME

Président : Monsieur GILBERT-DREYFUS (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1970

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1970

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Nomie APTER

Née le 21 avril 1940 à Riga (Lettonie)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

LA COLORATION "IN VIVO" DES
PARATHYROÏDES CHEZ L'HOMME

-:-

Président : Monsieur GILBERT-DREYFUS (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1970



A MA FAMILLE

A MES AMIS

A mon Président de thèse

Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS

Professeur de la clinique endocrinologique
de l'Université de Paris

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand
honneur de présider cette
thèse

Soyez assuré de notre profonde
gratitude

LA COLORATION "IN VIVO"
DES PARATHYROIDES CHEZ L'HOMME

— 0 —

P L A N

- I - Introduction
- II - Historique
- III - Expérimentation
- IV - Nature chimique et propriétés du produit
- V - Généralités sur l'hyperparathyroïdisme primitif
- VI - Observations
- VII - Conclusions
- VIII - Bibliographie

INTRODUCTION

L'hyperparathyroïdisme, qui devient grâce aux efforts de dépistage et aux meilleures connaissances du polymorphisme clinique, une maladie de plus en plus fréquente, nécessite une fois le diagnostic posé un traitement chirurgical. Ce traitement est seul susceptible de guérir le malade.

Le travail que nous présentons a pour thème la visualisation per-opératoire des glandes parathyroïdes.

Il s'agit de la coloration in vivo des glandes parathyroïdes par le Bleu de Toluidine. Cette nouvelle méthode qui jusqu'à présent n'a pu être expérimentée que par quelques chirurgiens, permet néanmoins d'espérer que la plus grande difficulté de la chirurgie parathyroïdienne pourra être surmontée grâce à la fixation sélective du Bleu de Toluidine par les parathyroïdes.

Nous exposerons les faits suivant un plan qui nous permettra de suivre les différentes étapes franchies dans la naissance de cette nouvelle méthode.

La première étape étant l'expérimentation chez l'animal, travaux de Kloppper (Pays-Bas, 1966),

puis l'application des premiers résultats à la chirurgie parathyroïdienne chez l'homme par l'équipe de Hurvitz (Los Angelès, 1968).

Au cours d'un travail à Tel-Hashomer (Israël, 1969) nous avons assisté à l'application de cette méthode, par l'équipe chirurgicale du Docteur Sinkover, chez deux malades atteints d'hyperparathyroïdisme primitif dont les observations et les résultats opératoires seront exposés dans ce travail ultérieurement.

HISTORIQUE

L'intérêt pour les glandes parathyroïdes a commencé vers 1880, quand Sandström, anatomiste suédois, découvrit les glandes parathyroïdes pour la première fois.

L'étude des glandes parathyroïdes va en s'accentuant lorsqu'on précise la relation qui existe entre glandes parathyroïdes, tétanie post-thyroïdectomie d'une part, et la maladie de Von Recklinghausen d'autre part.

La première opération des glandes parathyroïdes fut tentée par Mendel (Autriche, 1925) chez un malade atteint de maladie de Von Recklinghausen. L'enlèvement chirurgical de l'adénome parathyroïdien fut suivi de la guérison du malade.

Cependant, cette chirurgie parathyroïdienne présente encore actuellement de grandes difficultés qui tiennent à divers facteurs, essentiellement :

- a/ la faible dimension des glandes.
(5 x 5 mm en moyenne)

- b/ la coloration des glandes parathyroïdes semblable à celle des tissus environnants, d'où difficulté d'identification
- c/ la disposition anatomique variable : allant des pôles postérieurs des lobes thyroïdiens jusqu'au médiastin
- d/ la variabilité du nombre des glandes parathyroïdiennes. On trouve en moyenne :

4 parathyroïdes	(80 %)
>4	" (60 %)
< 4	" (14 %)
- e/ la nécessité d'identifier toutes les parathyroïdes au cours de l'acte chirurgical, qu'il s'agisse d'adénome ou d'hyperplasie.

En face de ces difficultés chirurgicales les chirurgiens ne sont que peu armés, car lorsque la chirurgie des parathyroïdes s'impose, le grand problème de visualisation des glandes reste encore aujourd'hui difficile à résoudre.

Il existe, cependant, différents moyens auxquels le chirurgien peut faire appel lorsqu'une intervention des parathyroïdes est décidée.

Ces moyens sont :

a/ L'artériographie pré-opératoire

On procède par cathétérisation de l'artère humérale jusqu'au niveau de l'artère sous

clavière, puis on introduit 10 cc de produit opaque dans l'artère thyroïdienne inférieure. On assiste parfois à la visualisation de l'hypervascularisation, près de la tumeur, quoique l'existence de complications vasculaires cérébrales susceptibles de se produire limitent l'utilisation systématique de cette méthode.

b/ La scintillographie

La visualisation s'effectue grâce au Selenium méthionine.

c/ La pneumomediastinographie

Cette méthode permet parfois de découvrir des parathyroïdes ectopiques.

d/ L'immersion dans le phénol

Cette méthode per-opératoire consiste à plonger la pièce opératoire dans du phénol, ce qui permet de distinguer le tissu graisseux flottant de la glande, qui se retrouve dans le fond.

Ces différentes méthodes citées n'ont pas donné entière satisfaction. C'est pourquoi une nouvelle méthode de coloration des glandes parathyroïdes in vivo, expérimentée par Klopper (Pays-Bas, 1966), a attiré l'attention de nombreux chirurgiens.

Klopper et ses collaborateurs expérimentent le Bleu de Toluidine chez l'animal en vue de colorer in vivo les glandes parathyroïdes.

L'expérimentation sur l'animal (chien) constitue la première étape qui conduira Hurvitz (Los Angeles, 1968) à employer le Bleu de Toluidine pour la coloration in vivo des glandes parathyroïdes chez l'homme.

EXPERIMENTATION

Klopper et son équipe étudient la coloration sélective des parathyroïdes, du pancréas et du corps de l'estomac par le Bleu de Toluidine chez le chien.

Méthode et matériel.

22 chiens sont anesthésiés par injection de Penthotal à dose de 30 mg/kg de poids.

Le Bleu de Toluidine est préparé à la concentration de 1 % dans du sérum salin isotonique. La solution est filtrée à travers du papier filtre puis introduite dans l'autoclave à 105° pendant 10 minutes.

On divise les chiens en trois groupes :

1er groupe -

on administre le Bleu de Toluidine par injection intra-veineuse à la dose de 10 mg/kg de poids pendant une minute.

2ème groupe -

ce groupe reçoit le Bleu de Toluidine par voie intra-veineuse à la dose de

10 mg/kg de poids + 300 cc de sérum
salin pendant une heure.

3ème groupe -

l'administration du Bleu de Toluidine
à la dose de 10 mg/kg de poids se fait
par tube naso-gastrique.

Au cours de l'expérience la surveillance
cardio-respiratoire est assurée par le tracé
électrocardiographique, ainsi que par la me-
sure du rythme respiratoire.

Résultats :

Dans les deux premiers groupes on constate
qu'il existe une coloration bleue foncée des
glandes parathyroïdes du pancréas et du corps
de l'estomac. Ces résultats vus en détail
montrent que :

1er groupe -

Après avoir reçu la dose totale de
10 mg/kg de poids de Bleu de Toluidine
pendant une minute, on observe une
coloration bleue foncée, persistante
des glandes parathyroïdes, alors que la
coloration bleue de la glande thyroïde
a disparu au bout de 10 à 15 minutes.

Du point de vue cardio-respiratoire, on
constate certains changements de l'élec-
tro-cardiogramme :

- Inversion de l'onde T
- Allongement de l'espace PR
- Extrasystoles

Ces changements sont transitoires, ils disparaissent au bout d'une heure.

Le rythme respiratoire s'accélère une à deux minutes après l'introduction du colorant. Ce rythme redevient normal très rapidement.

2ème groupe -

Ayant reçu une dose de 10 mg/kg de poids de Bleu de Toluidine dilué dans 300 cc de sérum salin pendant une heure, il apparaît une coloration bleue très nette des glandes parathyroïdes 10 à 15 minutes après le début de la perfusion. Cette coloration s'intensifie pendant 30 à 40 minutes, puis disparaît 24 heures plus tard, alors que la glande thyroïde se décolore 10 à 15 minutes après le début de la perfusion.

On en déduit que la glande thyroïde excrète le colorant beaucoup plus rapidement que les glandes parathyroïdes, d'où une nette visualisation de ces dernières.

Sur le plan cardio-respiratoire on ne signale aucune perturbation.

3ème groupe -

L'administration du colorant, le Bleu de Toluidine, par sonde naso-gastrique ne permet pas de déceler une coloration des glandes parathyroïdes. Ceci démontre que seules les voies intra-veineuse et intra-

artérielle permettent d'obtenir une fixation du colorant sur les glandes parathyroïdes.

En conclusion :

Ces expériences permettent de dire que la coloration la plus satisfaisante, entraînant le minimum d'effets secondaires, est obtenue par l'administration du colorant à dose de 10 mg/kg de poids ajouté à 300 cc de sérum sa-
lin pendant une heure.

Après l'expérimentation chez l'animal il restait à franchir une deuxième étape. Cette nouvelle étape consistait à appliquer la coloration par le Bleu de Toluidine au cours de l'acte chirurgical des parathyroïdes chez l'homme.

Les premiers essais chirurgicaux par cette nouvelle méthode furent tentés par Hurvitz et son équipe (Los Angeles, 1968). Par la suite, d'autres équipes se sont intéressées à cette coloration per-opératoire des parathyroïdes, notamment l'équipe du Dr Sinkover à Tel-Hashomer (Israël, 1969) qui emploie le Bleu de Toluidine d'abord chez quatre malades voués à la thyroïdectomie dans le but d'observer la coloration bleue des parathyroïdes, puis cette équipe entreprend l'intervention chirurgicale de deux cas d'hyperparathyroïdisme primitif, à l'aide de l'injection per-opératoire du Bleu de Toluidine. Les comptes rendus opératoires de ces deux cas seront exposés ultérieurement.

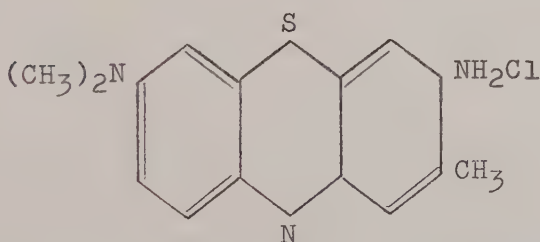
NATURE CHIMIQUE ET PROPRIETES DU PRODUIT

Caractéristiques du produit.

A/ Le colorant

Le Bleu de Toluidine ou Tolonium Chloride appartient à la famille des Quinone imine.

B/ Formule



C/ Préparation

Ce produit est préparé par le "Machon Weizman", grâce à la collaboration du Docteur Nechtigel du laboratoire de biologie expérimentale, de façon à être à la concentration de 2 % dans du soluté isotonique de sérum salin.

D/ Expérimentation du produit sur le lapin.

1 - L'injection du produit à la dose de 5 mg/kg de poids ne produit aucun effet toxique perceptible.

2 - L'injection du produit à la dose de 10 mg/kg de poids donne des arythmies.

3 - L'injection du produit à la dose de 20 mg/kg de poids provoque la mort du lapin.

L'examen post-mortem décèle que la cause de la mort du lapin est d'origine cardiaque. Par conséquent, on peut affirmer que le Bleu de Toluidine injecté à dose supérieure à 10 mg par kg de poids possède une toxicité cardiaque indéniable.

E/ Méthode de coloration.

La dose nécessaire pour obtenir une visibilité nette des glandes parathyroïdes est entre 5 à 10 mg/kg de poids. Cette dose possède l'avantage de ne pas provoquer d'effets cardiotoxiques.

F/ Observation de la coloration des parathyroïdes chez l'homme.

L'observation des effets du Bleu de Toluidine chez quatre malades ayant subi une thyroïdectomie permet de décrire les faits suivants :

La glande thyroïde se colore en bleu la première au bout d'une minute environ après le début de l'injection du colorant, mais elle perd cette coloration 10 à 15 minutes plus tard, alors que les glandes parathyroïdes, et

c'est là le fait le plus important, conservent une coloration allant du bleu foncé au bleu brunâtre pendant une heure environ, temps limite d'observation au cours des thyroïdectomies effectuées.

Faisant partie des effets secondaires du colorant, on observe une coloration bleue de la face et des extrémités des membres, qui ne disparaît qu'au bout de quelques heures.

L'excrétion du colorant se fait par voie urinaire en 48 à 96 heures après la fin de la perfusion.

G/ Effets secondaires.

Les effets secondaires qui sont essentiellement d'ordre cardiaque n'apparaissent que pour des doses supérieures à 10 mg/kg de poids, ainsi que les troubles du rythme respiratoire. Quelques cas d'anémie hémolytique et même d'agranulocytose ont pu être rapportés aux doses supérieures à 10 mg/kg de poids. Cependant, aux doses inférieures à 10 mg/kg de poids, les effets secondaires du colorant sont minimes et, pour la plupart des cas, inexistantes.

Il faut, toutefois, rappeler que l'emploi du Bleu de Toluidine n'est pas inconnu en médecine, quoique son emploi dans la chirurgie parathyroïdienne soit une nouveauté.

Au cours des années 1940 on utilise le Bleu de Toluidine en gynécologie dans le cas de méno-métrorragie, pour son pouvoir anti-héparinique certain.

Aujourd'hui encore, on utilise le Bleu de Toluidine dans les cas d'intoxication par le CO, par le Cyanide et par le Nitrobenzène, grâce au pouvoir d'oxydation compétitive que semble posséder ce produit.

Actuellement le plus grand intérêt du produit réside dans son emploi récent au service de la chirurgie parathyroïdienne.

Avant d'exposer les deux cas de malades atteints d'hyperparathyroïdisme primitif et opérés après visualisation des parathyroïdes par le Bleu de Toluidine, nous nous permettons de faire un bref rappel des diverses expressions cliniques et biologiques de l'hyperparathyroïdisme primitif.

GENERALITES SUR
L'HYPERPARATHYROIDISME PRIMITIF

L'hyperparathyroïdisme primitif, dont la seule forme longtemps connue fut la maladie osseuse de Von Recklinghausen décrite en 1891, appelée également ostéite fibro-kystique, se présente en réalité sous divers aspects cliniques, du plus évident au plus discret. Ce sont les grands efforts de dépistage de ces dernières années qui ont permis de mieux connaître cette maladie. Biologiquement, le schéma semble être plus constant et fidèle ; grâce à ce schéma on fait souvent le diagnostic, mais il existe cependant des cas où ce schéma se trouve en défaut, ce qui rend le diagnostic d'hyperparathyroïdisme des plus difficiles.

L'hyperparathyroïdisme primitif peut se manifester cliniquement par les atteintes suivantes :

- a/ atteinte rénale
- b/ atteinte osseuse
- c/ atteinte digestive
- d/ atteinte artérielle
- e/ atteinte psychique.

Les principaux aspects de ces atteintes sont :

a/ atteinte rénale

Soit atteinte de néphrocalcinose par formation de calculs récidivants.

Soit une atteinte rénale fonctionnelle, dont les manifestations de polyurie, défaut de concentration urinaire, défaut d'acidification des urines malgré l'administration du chlorure d'ammonium sont les manifestations les plus fréquentes.

L'examen urinaire montre :

- une hypercalciurie sous régime pauvre en calcium
- une hyperphosphaturie

Les épreuves rénales montrent :

- une augmentation de la clearance du phosphore
- une diminution de la réabsorption tubulaire du phosphore.

b/ atteinte osseuse

L'atteinte osseuse peut se manifester par :

- douleur osseuse
- tuméfaction osseuse
- fracture spontanée

La radio du squelette peut montrer une décalcification diffuse. Au niveau des molaires

on peut voir la disparition de la lamina dura. Les vertèbres peuvent présenter une zone décalcifiée horizontale.

c/ atteinte digestive

On peut voir des troubles fonctionnels banaux :

- anorexie
- nausée, vomissement
- douleur abdominale

La découverte d'un ulcère peptique, le plus souvent duodénal, est très fréquente. Cet ulcère est volontiers hémorragique.

On rencontre souvent des pancréatites aiguës ou chroniques.

d/ atteinte artérielle

Les manifestations cliniques sont du type ischémique, expliqué par l'hypercalcémie. On retrouve inconstamment une hypertension artérielle associée qui serait probablement d'origine rénale.

e/ atteinte psychique

L'atteinte psychique est essentiellement du type dépressif.

Le schéma biologique affirmant l'hyperparathyroïdisme primitif est le suivant :

- une hypercalcémie > 110 mg/l

- une hypophosphatémie $< 25 \text{ mg/l}$
- une augmentation inconstante des phosphatases alcalines en cas d'atteinte osseuse importante.

Ce bref rappel clinique et biologique de l'hyperparathyroïdisme primitif nous amène à parler du traitement qui relève avant tout de l'exérèse chirurgicale des glandes parathyroïdes anormales, qu'il s'agisse d'adénome, d'hyperplasie ou de leur association.

O B S E R V A T I O N S

Nous rapportons les résultats des expériences tentées dans la chirurgie parathyroïdienne à l'Hôpital Tel-Hashomer (Israël, 1969). La visualisation des glandes parathyroïdes est obtenue par l'administration du Bleu de Toluidine au cours de l'acte chirurgical.

lère observation :

Monsieur Tino S..., 47 ans, d'origine grecque, est admis à l'hôpital le 20.12.1968 pour une hématurie de moyenne abondance.

Antécédents personnels :

- ulcère duodénal affirmé par la clinique et la radiologie, connu depuis 1957. Cet ulcère est traité médicalement avec succès ;
- calculs rénaux bilatéraux découverts en 1963 pour la première fois. Le malade subit, alors, l'ablation d'un calcul rénal gauche. Il subsiste cependant un calcul de petite taille du côté droit, qu'on espère pouvoir faire éliminer par le traitement médical approprié.

Antécédents familiaux :

Pas d'ulcère, ni de lithiase rénale retrouvés dans la famille.

Histoire de la maladie :

Un mois avant son hospitalisation, le malade présente un amaigrissement, anorexie et altération de l'état général. L'ulcère ne le fait pas souffrir à cette époque. Des examens de laboratoire faits en ville ne montrent rien d'anormal.

Le 20.12.1968 le malade est envoyé d'urgence à l'hôpital pour une hématoméose qu'il présente pour la première fois.

L'examen clinique :

- l'état général assez bien conservé, pâleur peu marquée. Le pouls est régulier à 96. La tension est à 15/9 ;
- l'examen pulmonaire ne révèle rien d'anormal. Il n'y a pas de dyspnée, pas de toux ;
- l'examen du cou et des aires ganglionnaires ne montre pas de tuméfaction de la région thyroïdienne, ni de ganglions ;
- l'abdomen est souple, non douloureux. Le malade ne se plaint pas de troubles digestifs, n'a jamais eu de méléna. L'hématoméose s'est arrêtée spontanément ;
- l'examen neurologique est strictement normal.

Examens complémentaires :

- la NFS, la VS, l'urée et la glycémie ont des valeurs normales ;
- un bilan phosphocalcique est demandé, qui montre :
 - . une calcémie à 110 mg/l
 - . un phosphore à 29 mg/l

On répète ce bilan trois jours plus tard, qui montre cette fois-ci :

- . une calcémie à 115 mg/l
- . un phosphore à 27 mg/l

A deux reprises, nous avons obtenu des taux de calcémie supérieurs à la normale

- les radios du squelette n'ont pas montré de signes de décalcification.

Devant l'association d'ulcère et de lithiases rénales bilatérales d'une part, d'une hypercalcémie à deux examens successifs d'autre part, on soupçonne une hyperparathyroïdie et on décide l'exploration chirurgicale des glandes parathyroïdes.

Au cours de cette exploration, on introduira le Bleu de Toluidine afin de faciliter l'identification des parathyroïdes.

Compte rendu opératoire :

Le malade est relié à l'électrocardiographe pendant toute la durée de l'intervention, afin

de déceler rapidement la moindre perturbation du rythme cardiaque pouvant être provoquée par le Bleu de Toluidine.

Après l'étape de l'anesthésie, on procède à l'exposition de la région thyroïdienne, puis on cherche les glandes parathyroïdes aux faces postérieures des lobes latéraux de la thyroïde.

Deux glandes parathyroïdes sont retrouvées, une de chaque côté.

On introduit à ce moment là une perfusion de 300 mg de Bleu de Toluidine pendant 10 à 15 minutes. Le Bleu de Toluidine est préparé de façon à être à la concentration de 2 % pour une dose de 5 mg/kg de poids, dilué dans 150 cc de sérum salin isotonique.

Dix minutes environ après le début de la perfusion, on rend bien visibles, colorées en bleu foncé, les deux glandes parathyroïdes retrouvées avant l'introduction du colorant. De plus, on aperçoit une tache bleuâtre qui ressemble macroscopiquement à du tissu fibreux.

La dissection dans cette masse bleuâtre fait découvrir une troisième glande parathyroïde. La quatrième glande est retrouvée uniquement grâce à sa coloration bleu foncé, due au Bleu de Toluidine. La découverte de cette glande s'est faite après dissection rétro-sternale.

L'examen extemporané identifie les quatre fragments enlevés comme étant des glandes parathyroïdes hyperplasiques. Macroscopiquement la taille des glandes paraissait normale.

Devant l'hyperplasie des quatre glandes, on fait l'ablation totale des trois glandes, ainsi que l'ablation partielle de la quatrième.

La fermeture de la région explorée se fait par couches successives, en laissant un drain à la peau.

L'anesthésiste nous communique que l'électrocardiogramme est resté normal pendant toute l'intervention. Le malade a présenté, comme prévu, un teint bleuâtre de la face et des extrémités des membres.

Les suites opératoires sont sans complications, malgré un épisode d'hypocalcémie post-opératoire sévère. La calcémie étant à 80 mg/l, nécessite l'administration de sels de calcium.

Le malade se rétablit rapidement et le bilan phosphocalcique post-opératoire, une semaine après l'intervention montre :

- une calcémie à 98 mg/l
- un phosphore à 31 mg/l.

Les résultats cliniques et biologiques étant satisfaisants, le malade quitte l'hôpital. Il est convoqué trois semaines plus tard pour une visite de contrôle.

Pour ce malade, l'évolution de la maladie est stoppée grâce à l'intervention ; il subsiste cependant le problème de son ulcère duodénal qui a saigné.

Après un mois de repos, on conseille au malade une intervention de son ulcère, qu'il subit

avec succès. On réalise une gastro-jéjunostomie après l'enlèvement de son ulcère duodénal.

En conclusion, le malade ayant été hospitalisé à deux reprises dans le passé, ne voit le diagnostic d'hyperparathyroïdie se préciser qu'à la troisième hospitalisation. Ce qui est encore le cas de nombreux malades atteints d'hyperparathyroïdisme primitif.

°°

2ème observation :

Monsieur Boris K..., 21 ans, d'origine slave, est admis dans le service de médecine générale pour une crise de colique néphrétique droite ; il s'agit d'une première crise.

Antécédents personnels :

- rhumatisme articulaire aigu pendant l'enfance, sans séquelles cardiaques.

Antécédents familiaux :

- lithiase rénale chez la mère.

L'examen clinique :

- L'état général est bon, malgré une certaine pâleur et une agitation du malade ;
- l'examen pulmonaire et cardio-vasculaire ne relève aucune anomalie ;
- l'abdomen est très douloureux à droite, ainsi

que la région lombaire du même côté. Cette douleur irradiant vers le bas ;

- l'examen du culot urinaire ne montre pas d'infection associée ;
- la radio d'abdomen sans préparation semble montrer une petite opacité sur le trajet de l'uretère droit ;
- l'urographie intra-veineuse pratiquée est strictement normale.

L'état du malade s'améliore rapidement grâce aux traitements spasmolytiques et antalgiques.

Le malade quitte l'hôpital trois jours plus tard. On prévoit une visite de contrôle, avec les résultats des examens complémentaires, dans trois semaines. Les examens de routine sont normaux ; c'est le bilan phosphocalcique qui attire l'attention, les résultats étant :

- une calcémie à 115 mg/l, faite le 12.1.1969
- une phosphorémie à 32 mg/l, " " " "
- une calcémie à 113 mg/l, faite le 16.1.1969
- une phosphorémie à 19 mg/l, " " " "

D'après ces résultats de calcémie élevée et de phosphorémie basse, obtenus à deux reprises, on décide d'effectuer une étude plus approfondie de la fonction parathyroïdienne. Le malade est convoqué alors qu'il est totalement asymptomatique, pour le test de la réabsorption tubulaire du phosphore et pour des nouveaux bilans phosphocalciques.

L'étude de la réabsorption tubulaire du phosphore montre une légère diminution par rapport à la normale. La réabsorption est de 80 % du phosphore excrété, alors que normalement la réabsorption tubulaire du phosphore est de 90 à 95 %.

Des nouveaux bilans phosphocalciques montrent :

- une calcémie à 113 mg/l, faite le 7.2.1969
- une phosphorémie à 22 mg/l, " " " "

- une calcémie à 116 mg/l, faite le 10.2.1969
- une phosphorémie à 26 mg/l, " " " "

Devant ces résultats biologiques qui présentent un tableau typique d'hyperparathyroïdisme primitif chez un jeune homme de 21 ans, bien portant jusqu'à sa première crise de colique néphrétique, on décide l'exploration chirurgicale des parathyroïdes. On utilisera, comme dans le cas précédent, le Bleu de Toluidine pour visualiser les parathyroïdes au cours de l'intervention.

Compte rendu opératoire :

Le malade est lié à l'électrocardiographe, on procède à l'anesthésie, puis on incise le muscle sterno-cléido-mastoïdien pour atteindre la région rétro-thyroïdienne

La deuxième étape, après la préparation du malade et l'exposition de la région rétro-thyroïdienne, consiste dans l'introduction de la

perfusion de 250 mg de Bleu de Toluidine pour une durée de 15 minutes.

Dix minutes après le début de la perfusion, il apparaît une masse bleuâtre au pôle supérieur gauche. Un fragment de cette masse examiné extemporanément montre qu'il s'agit de glande parathyroïde hyperplasiée associée à du tissu thyroïdien.

Au pôle inférieur gauche de la thyroïde, on découvre, colorée en bleu, une deuxième glande parathyroïde.

A droite, on remarque avant l'introduction du colorant une masse ressemblant à un ganglion. Cette masse, prenant une coloration bleue foncée après la perfusion du Bleu de Toluidine, s'avère être une troisième glande parathyroïde, confirmée par l'examen extemporané.

Au pôle supérieur, on retrouve une quatrième glande parathyroïde.

D'après les résultats de l'examen extemporané, il s'agit de parathyroïdes hyperplasiques. Il n'existe pas d'adénome dans aucune des glandes examinées.

On procède à l'ablation totale de deux glandes parathyroïdes, ainsi qu'à l'ablation partielle d'une troisième parathyroïde.

La fermeture de la région thyroïdienne se fait suivant des couches successives en laissant un drain à la peau.

Au cours de l'intervention l'électrocardiogramme est resté strictement normal.

Les suites opératoires sont satisfaisantes, le malade n'a pas présenté d'épisode hypocalcémique post-opératoire.

Le bilan phosphocalcique fait à la sortie du malade montre :

- une calcémie à 104 mg/l
- une phosphorémie à 31 mg/l.

Le malade quitte l'hôpital deux semaines après l'intervention dans un état satisfaisant.

Conclusion :

Pour ce jeune malade de vingt et un ans, on peut espérer une guérison totale, car le diagnostic fut précoce avant la constitution de certaines lésions irréversibles, comme l'ulcère retrouvé chez notre premier malade, pour lequel le diagnostic d'hyperparathyroïdie primitive fut établi tardivement.

.C O N C L U S I O N S

L'identification difficile des glandes parathyroïdes au cours de l'acte chirurgical, tient surtout aux caractères anatomiques de ces glandes, mais aussi aux deux facteurs suivants :

- a/ l'obligation de trouver toutes les parathyroïdes au cours de l'intervention, car on peut assister chez un même malade à plusieurs adénomes, ou encore à l'association d'hyperplasie et d'adénome ;
- b/ l'impossibilité d'affirmer histologiquement s'il s'agit d'hyperplasie ou d'adénome sur une seule glande enlevée, il faut donc en identifier plusieurs.

Toute la difficulté de la chirurgie parathyroïdienne réside dans l'identification de toutes les glandes parathyroïdes. Ceci explique les multiples interventions fréquemment subies par les malades, atteints d'hyperparathyroïdie primitive. D'une intervention à l'autre, le problème devient de plus en plus difficile par la formation du tissu cicatriciel, ainsi que par les multiples risques opératoires.

Par conséquent, il apparaît satisfaisant d'employer une nouvelle méthode qui permet la

visualisation per-opératoire des glandes parathyroïdes, bien que son emploi soit récent et n'a été utilisé que dans un nombre de cas limités.

Le colorant employé est le Bleu de Toluidine, qui à dose de 5 mg/kg de poids ne produit aucun effet toxique, mais par contre donne une coloration nette bleue foncée des glandes parathyroïdes.

Dans les deux cas exposés, on a procédé au cours de l'intervention à une recherche minutieuse des glandes parathyroïdes avant la perfusion du colorant. Cette recherche a permis d'identifier quelques glandes, mais il ne fait aucun doute qu'après la perfusion du Bleu de Toluidine, plusieurs glandes non visibles à la première recherche furent facilement repérables, grâce à leur coloration bleue.

Les deux malades atteints d'hyperparathyroïdisme primitif ayant profité de cette nouvelle méthode ont guéri dès la première intervention. Quoique cette guérison ne date que d'un an.

Il nous est impossible actuellement d'expliquer l'affinité tinctoriale du Bleu de Toluidine pour les glandes parathyroïdes (ainsi que pour le pancréas et le corps de l'estomac). Toutefois, l'application de cette propriété nous paraît d'une grande aide à la chirurgie parathyroïdienne.

On peut dire que, lorsque le problème de localisation des parathyroïdes est résolu, la chirurgie parathyroïdienne devient facile et précise.

De plus, des recherches sont en cours pour le marquage radioactif du Bleu de Toluidine, afin de permettre dans l'avenir l'identification pré-opératoire des anomalies parathyroïdiennes.

Vu :

Le Président :

Signé : GILBERT-DREYFUS

Vu :

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine :

Signé : G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : Robert MALLET

BIBLIOGRAPHIE

AGNA and GOLDSMITH

Primary hyperparathyroidism associated
with peptic ulcer.

(Ann. Intern. Med., 48, 163, 1952).

ALBRIGHT F., AUB J.C. et BAUER W.

Hyperparathyroidism.

(102, 1276-1287, 1934).

BERLIN

Primary hyperplasia of parathyroid
glands, associated with ulcer in oeso-
phagus and duodenum and polycythemia
of splénomegalic type.

(Acta. med. Scand., 135, 18, 1949).

BICKERS

W.T.B.

(Am. J. Obst. Gynec., 66, 1313, 1953).

BOGDONOFF M., WOODS H.D., WHITE J.E. and
ENGEL F.L.

Hyperparathyroidism.

(Am. J. Med., 21, 583-595, 1956).

BURK L.B.

Recurrent parathyroid adenoma case report.

(Surgery, 21, 95-101, 1947).

CASTELMAN B.

Tumors of parathyroid glands.
(Atlas of Tumors Pathology, section IV,
Washington D.C., 1952).

CREYSSSEL J.

Maladie osseuse de Recklinghausen,
exérèse d'un adénome parathyroïdien,
évolution post-opératoire.
(Lyon chirurgical, 58, 624-630, 1962).

DE SEZE et RYCKWAERT

Maladie de Recklinghausen.
(Encyclopédie Médicale, Flammarion,
1, 200-227).

DUBOST Cl.

Chirurgie des glandes parathyroïdes.
(Encyclopédie médico-chirurgicale,
42070, 1967).

FOURMAN P.

Retentissement fonctionnel rénal des
hypercalcémies.
(Path. Biol., 2, 761-764, 1960).

GROLLMANN A.

Pharmacology and Therapeutics, 1965.

HAMBURGER J., CHIGOT P.L., MERY J.P., AMIEL
et MASSON M.

Diagnostic de l'hyperparathyroïdie
primaire chez les sujets atteints de
lithiase rénale ou de néphrocalcinose.
(J. Uro. et Néphro., 69, 534-549, 1963).

HEILSTROM J.

Experience of one hundred and five
cases of hyperparathyroidism.
(Acta. Chir. Scand., 113, 501-505, 1957).

HURVITZ J.S. et MORGENSTERN L.

(Arch. Surg., 95, 274, 1967).

HURVITZ R.J., PERZIK S.L. and MORGENSTERN L.

(Arch. Surg., 97, 722, 1968).

JANELLI D.E.

(Surg. Gynec. Obst., 102-105, 1956).

KANG et DIGIULIO W.

(J. Nuc. Med., 9, 643, 1968).

KLEIN M., CABRERA A. et ARGUS M.F.

(Am. J. Physiol., 180-655, 1955).

KLEINFELD G.

A clinical and pathological study of
63 functioning parathyroid tumors.
(Cancer, 12, 902-911, 1959).

KLOPPER P.J. and MOE R.E.

(Surgery, 59, 1101, 1966).

LAHEY F.H.

Primary hyperparathyroidism.
(Surg. Clin. N. America, 33, 723-737,
1953).

LIEVRE J.A.

Hyperparathyroïdisme.
(Encyclopédie M.C., 10012, C 10, 1-13).

LIEVRE J.A., CHIGOT J.L., KAUFMANN R.
L'hyperparathyroïdisme primitif opéré
et guéri.
(Presse Médicale, 59, 941, 1951).

SCHMITH K., FABER V.
The clinical picture of primary hyper-
parathyroidism as illustrated by four
cases.
(Acta. Endoc., 9, 365-386, 1952).

SCHRIFTER
Endocrine factors and peptic ulcer.
(Am. J. Gastro-enterology, 40, 417-424,
1963).

VERHAEGHE et DEPADT.
Adénomes parathyroïdiens, multiples ou
successifs.
(Mémoires de l'Académie de Chirurgie,
tome 92, n° 27-28, 1966).

